



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 152 038
A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 85101097.5

51 Int. Cl.⁴: A 61 K 9/32

22 Anmeldetag: 02.02.85

30 Priorität: 15.02.84 DE 3405378

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.08.85 Patentblatt 85/34

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: Röhm GmbH
Kirschenallee Postfach 4242
D-6100 Darmstadt 1(DE)

72 Erfinder: Lehmann, Klaus, Dr.
Schillerstrasse
D-6101 Rossdorf 1(DE)

72 Erfinder: Dreher, Dieter
Hermannstädter Weg 34
D-6100 Darmstadt(DE)

72 Erfinder: Götz, Harry
Gernshelmerstrasse 97
D-6146 Alsbach-Hähnlein(DE)

54 Arzneimittelüberzug.

57 Überzogene Arzneiformen, die magensaftresistent sind und ihren Wirkstoff bei einem vorausbestimmten pH-Wert im Bereich zwischen pH 5 und 8 schnell freisetzen, werden erfindungsgemäß dadurch erhalten, daß man Arzneiformen mit einer wäßrigen Überzugsmitteldispersion, enthaltend dispergierte Latexteilchen eines zwischen pH 5 und 8 wasserlöslichen, carboxylgruppenhaltigen Polymeren und eines nicht wasserlöslichen filmbildenden Polymeren im Gewichtsverhältnis 60 : 40 bis 5 : 95, überzieht.

EP 0 152 038 A2

Croydon Printing Company Ltd

BEST AVAILABLE COPY

Arzneimittelüberzug

Die Erfindung bezieht sich auf Überzugsmittel für Arzneimittel
in Form einer wäßrigen Dispersion und auf die damit überzogenen
5 Arzneimittel.

Stand der Technik

Überzugsmittel für Arzneitabletten, enthaltend einen wasser-
10 unlöslichen, filmbildenden Kunststoff in Form einer wäßrigen
Dispersion und eine wasser- oder alkalilösliche Substanz, sind
aus der DE-C 16 17 351 bekannt. Für magensaftresistente Über-
züge wird eine alkalilösliche Substanz mitverwendet, die im
alkalischen Milieu aus dem Tablettenüberzug herausgelöst wird
15 und Poren hinterläßt, durch die danach der Wirkstoff ausdif-
fundieren kann. Als alkalilösliche Substanz werden z.B. Fett-
säuren vorgeschlagen. Die Wirkstofffreisetzung beginnt, wenn
die Tablette in ein wäßriges Milieu von einem pH-Wert eintritt,
bei dem sich die alkalilösliche Substanz auflöst.

20 Aus der gleichen Druckschrift ist es auch bekannt, in den
Überzug makromolekulare, wasserlösliche Substanzen einzubringen,
wie Polyäthylenglykole, die unabhängig vom pH-Wert des Milieus
löslich sind. Der Einsatz von alkalilöslichen makromolekularen
25 Substanzen war noch nicht bekannt, jedoch war zu erwarten,

daß sie ebenso wie niedermolekulare alkalilösliche Substanzen die Diffusionsdurchlässigkeit des Überzugs bei einem pH-Wert herbeiführen, bei dem sie löslich sind.

- 5 Die Kombination eines dispergierten Acrylesterpolymerisats mit nicht wasserlöslichen Celluloseäthern ist aus der EP-A 52 075 bekannt. Sie ergibt Arzneimittelüberzüge, die eine verzögerte Wirkstofffreisetzung bewirken.
- 10 Gemäß DE-A 31 27 237 wird eine wäßrige Dispersion eines magensaftresistenten Überzugsmittels mit Polyäthylenglykol und Polyvinylpyrrolidon kombiniert und ergibt Arzneimittelüberzüge, die im Darmsaft schnell zerfallen.
- 15 Thiele und Pflegel haben in "Pharmazie" 1981, S. 858 - 859 und 1983, S. 43 - 45 über Tablettenüberzüge aus wäßrigen Dispersionen, enthaltend 98 bis 99 Gew.-% eines schwach carboxylgruppenhaltigen hydrophoben Acryl-/Methacrylesterpolymerisats und 1 bis 2 Gew.-%, jeweils auf den Gesamtpolymerisatgehalt bezogen, eines hydrophilen Mischpolymerisats aus Acryl-/Methacrylsäure und Acryl-/Methacrylsäurealkylestern, berichtet. Der Zusatz des letztgenannten Polymermaterials bewirkt zwar eine Steigerung der Diffusionsdurchlässigkeit, aber keine schnelle Wirkstoff-
- 20 freigabe im alkalischen Bereich. Bei Zusätzen von mehr als 2 Gew.-% des hydrophilen Polymerisats erwies sich der Überzug als instabil. Eine Abhängigkeit der Durchlässigkeit vom pH-Wert wurde nicht festgestellt. Vielmehr erfolgt die Wirkstofffreigabe allein durch Diffusion durch die poren-
- 25 freie Membran, weitgehend unabhängig vom pH-Wert.
- 30

- Aus der DE-C 21 35 073 sind Arzneimittelüberzugsdispersionen von Polymeren, die 10 bis 55 Gew.-% carboxylgruppenhaltige Monomerbausteine enthalten, bekannt. Sie ergeben Überzüge auf Arzneiformen, die sich bereits im schwach alkalischen Milieu der oberen Darmabschnitte bei hohem Carboxylgruppengehalt schnell, bei niedrigem Carboxylgruppengehalt langsamer auflösen.

Aufgabe und Lösung

- Die Palette von wässrig dispergierten Arzneimittelüberzügen war durch solche Mittel zu ergänzen, die bei mäßig erhöhter Temperatur filmbildend sind und die Überzüge ergeben, die magensaftresistent sind und erst im stärker alkalischen Darmsaft, dort aber schnell, den Wirkstoff freisetzen.
- In organisch gelöster Form stehen Überzugsmittel bereit, die bei jedem gewünschten pH-Wert im physiologischen Bereich eine schnelle oder langsame Wirkstoffabgabe bewirken. Die Freigabecharakteristik läßt sich durch den Gehalt an Carboxylgruppen des ~~dispergierten~~ Polymerisats in weiten Bereichen steuern. Dieses Prinzip ließ sich nicht auf wässrige Überzugsmitteldispersionen übertragen. Man erreicht eine schnelle Wirkstofffreisetzung bei pH 5,5 mit einer Dispersion eines Mischpolymerisats aus gleichen Teilen Äthylacrylat und Methacrylsäure. Setzt man jedoch den Säuregehalt auf 30 Gew.-% herab, so wird der Wirkstoff beim gleichen pH-Wert, aber wesentlich langsamer freigesetzt. Eine Verschiebung der raschen Freisetzung in einen höheren pH-Bereich ließ sich auch nicht durch eine härtere Poly-

merisateinstellung, etwa durch einen teilweisen Ersatz der Acrylesterkomponente durch Methacrylester, erreichen. Durch diese Maßnahme geht lediglich die Fähigkeit zur Filmbildung verloren.

5

Es wurde nun überraschend gefunden, daß sich der Freigabebereich magensaftresistenter Überzüge zu höheren pH-Werten verschieben läßt, wenn man zum Überziehen von Arzneiformen eine wäßrige Überzugsmitteldispersion einsetzt, die als

10 Überzugs- oder Bindemittel dispergierte Latexteilchen

A) eines zwischen pH 5 und 8 wasserlöslichen carboxylgruppenhaltigen Polymeren und

15

B) eines nicht wasserlöslichen filmbildenden Polymeren,

verwendet, wobei das Gewichtsverhältnis der Gesamtmengen der Latexteilchen A und B zwischen 60 : 40 und 5 : 95 liegt.

20

Vorteile der neuen Überzüge

Die Freigabecharakteristik der erfindungsgemäß hergestellten Überzüge im Vergleich zu anderen Überzügen geht aus der anhängenden Graphik anschaulich hervor. Sie zeigt die Freisetzung des Wirkstoffes Chininsulfat aus Tabletten, die mit verschiedenen Überzügen I bis VII überzogen und einem Milieu mit allmählich steigendem pH-Wert ausgesetzt worden sind. Damit wird die Passage durch den Darmtrakt simuliert.

30

In der nachfolgenden Übersicht werden für die Bestandteile der Mischpolymerisate folgende Abkürzungen benutzt (% bedeutet Gewichtsprozent)

- 5 EA = Äthylacrylat
 MMA = Methylmethacrylat
 MA = Methacrylsäure

- 10 Folgende Emulsionspolymerisate wurden untersucht und, soweit nicht anders angegeben, als Dispersion bzw. Dispersionsgemisch zur Filmbildung eingesetzt.

- I) 50 % EA, 50 % MA
 II) 70 % EA, 30 % MA
15 III) 70 % EA, 30 % MA, Filmbildung aus organischer Lösung
 IV) 3 Teile (50 % EA, 50 % MA) + 7 Teile (50 % EA, 50 % MMA)
 V) 3 Teile (50 % MMA, 50 % MA) + 7 Teile (50 % EA, 50 % MMA)
20 VI) 3 Teile (60 % MMA, 40 % MA) + 7 Teile (50 % EA, 50 % MMA)
 VII) 3 Teile (70 % MMA, 30 % MA) + 7 Teile (50 % EA, 50 % MMA).

25

- Erwünscht war ein möglichst steiler Anstieg der Freigabekurve von einem möglichst nahe an der Null-Linie liegenden zu einem möglichst hohen Wert. Die Forderung nach Magensaftresistenz kann als erfüllt angesehen werden, wenn die
30 Wirkstofffreigabe bei pH-Werten unter 4 innerhalb einer Stunde

unter 5 % der eingeschlossenen Wirkstoffmenge bleibt. Wie die Graphik zeigt, läßt sich dieses Verhalten bei allen im Darmtrakt auftretenden pH-Werten über 5,5 durch die erfindungsgemäßen Überzugsmittel erreichen.

5

Der Freigabe-pH-Wert läßt sich durch Variation der carboxylgruppenhaltigen Komponente des Überzugsmittels gezielt einstellen, während die filmbildende Komponente in allen Versuchen nach Art und Menge unverändert blieb. Es hat sich
10 gezeigt, daß die Filmbildung durch die von IV nach VII zunehmend härter werdende A-Komponente nicht beeinträchtigt wird. Daher kann die B-Komponente ganz nach den Erfordernissen des Filmbildungsvorganges gewählt werden.

15

Es ist auffällig, daß das Freigabeverhalten der erfindungsgemäßen Überzüge erheblich von den Befunden abweicht, die Thiele und Pflügel an Membranen aus 98 - 99 % hydrophoben und 1 bis 2 % hydrophilen, carboxylgruppenhaltigen Polymerisaten, die aus Dispersionen erzeugt worden waren, erhalten
20 haben. Während diese Membranen porenfrei blieben, weisen elektronenmikroskopische Untersuchungen an den erfindungsgemäßen Überzügen darauf hin, daß die carboxylgruppenhaltige Polymerkomponente A ab einem bestimmten pH-Wert unter Bildung von Poren aus dem Überzug herausgelöst wird. Dadurch
25 steigt die Freigabegeschwindigkeit sprunghaft an. Dieses Verhalten war um so weniger zu erwarten, als Thiele und Pflügel keine pH-Abhängigkeit der Freigabecharakteristik fanden.

30

Anwendung

Die neuen Überzugsmittel eignen sich für die Herstellung von

Arzneiformen, die den Magen unverändert passieren und ihren Wirkstoff schnell in einem eng begrenzten, durch seinen pH-Wert gekennzeichneten Darmabschnitt freisetzen sollen, unter Verwendung einer wäßrigen Überzugsmitteldispersion.

5 Das carboxylgruppenhaltige Polymere

- liegt in Form von in einer Wasserphase dispergierten Latexteilchen vor. Die Herstellung derartiger Latizes ist in der DE-C 21 35 073 und der DE-A 31 34 222 beschrieben. Es ist jedoch nicht erforderlich, daß die Dispersion dieses Polymeren selbst filmbildend ist. Daher können hartmachende Comonomere, wie niedere Methacrylsäureester, einen höheren Anteil des Polymerisats bilden, als wenn die Dispersion allein als Überzugsmittel verwendet würde.
- 15 Das carboxylgruppenhaltige Polymere muß wenigstens in einem Teil des pH-Bereichs zwischen 5 und 8 wasserlöslich sein, kann aber im unteren Teil dieses Bereichs noch wasserunlöslich sein. Damit es in Wasser dispergierbar ist, muß es wenigstens unter pH 5 wasserunlöslich sein. Oberhalb pH 8 ist es in der
- 20 Regel wasserlöslich, jedoch hat diese Eigenschaft keine Bedeutung für die Erfindung. Die wäßrige Dispersion der Latexteilchen A und B hat auf jeden Fall einen pH-Wert, bei dem das carboxylgruppenhaltige Polymere ungelöst ist.
- 25 In der Regel wird das Polymere durch radikalische Emulsionspolymerisation von Vinylmonomeren in wäßriger Phase hergestellt. Ein Teil der Vinylmonomeren, vorzugsweise 10 bis 70, insbesondere 25 bis 55 Gew.-%, enthält wenigstens eine Carboxylgruppe. Bevorzugte Vinylmonomere dieser Art sind
- 30 Acryl- und Methacrylsäure, jedoch sind auch Malein-, Fumar-, Croton- oder Itakonsäure einsetzbar. Der verbleibende Teil der Vinylmonomeren ist frei von Carboxylgruppen und kann aus Estern der genannten Carbonsäuren, insbesondere den Alkyl-

estern mit 1 bis 8 C-Atomen im Alkylrest, Acryl- oder Methacrylnitril, Styrol, α -Methylstyrol, Vinyltoluol, Vinylchlorid oder Vinylestern von Fettsäuren, wie Vinylacetat, bestehen. Hydrophilisierende neutrale Comonomere, wie
5 Acrylamid, Methacrylamid, Vinylpyrrolidon oder Hydroxyalkylester der Acryl- oder Methacrylsäure können in begrenzten Mengen am Aufbau der Emulsionspolymerisate beteiligt sein. Sie führen zu einer gewissen Diffusionsdurchlässigkeit des Überzugs schon bei niedrigen pH-Werten, was nur in Sonder-
10 fällen erwünscht ist.

Der Anteil der carboxylgruppenhaltigen Monomeren wird jeweils so bemessen, daß das Polymerisat im Bereich zwischen pH 5 und 8 wasserlöslich ist und der Wirkstoff beim ge-
15 wünschten pH-Wert freigesetzt wird. Wird das Polymere A allein untersucht, so erweist sich seine Lösungsgeschwindigkeit vom Carboxylgruppengehalt abhängig. Hydrophile Comonomere wirken sich steigernd, hydrophobe Comonomere verzögernd auf die Lösungsgeschwindigkeit aus. Als wasserlöslich werden
20 im Sinne der Erfindung solche Polymeren angesehen, die sich in Form von 10 - 20 μ m dicken Filmen in künstlichem Darmsaft von pH 7,5 unter mäßigem Rühren innerhalb von höchstens 60 min auflösen. Verzögerte Wasserlöslichkeit wirkt sich in den erfindungsgemäßen Überzügen durch eine Verschiebung des
25 Freigabepunktes zu höheren pH-Werten aus.

Die Lösungsgeschwindigkeit hängt auch vom Molekulargewicht ab. Der Gewichtsmittelwert des Molekulargewichts liegt im allgemeinen nicht über 500.000 und vorzugsweise im Bereich
30 von 50.000 bis 300.000.

Das filmbildende Polymere

liegt gleichfalls in Form von wässrig dispergierten Latexteilchen vor und wird ebenfalls bevorzugt durch radikalische

Emulsionspolymerisation geeigneter Vinylmonomere erzeugt. Filmbildende wäßrige Polymerdispersionen sind in großer Zahl im Handel und ihre Herstellung ist aus zahlreichen Druckschriften allgemein bekannt.

- 5 Als filmbildend werden die Emulsionspolymerisate bezeichnet, wenn sie unter den üblichen Anwendungsbedingungen von wäßrigen Arzneimittelüberzugsdispersionen einen zusammenhängenden, an dem überzogenen Kern fest haftenden Film ergeben. In der Regel tritt eine solche Filmbildung schon
10 bei Raumtemperatur ein, jedoch kann auch eine höhere Trocknungstemperatur angewandt werden. Das filmbildende Polymere wird in der Regel so ausgewählt, daß es in Form des wäßrigen Latex eine Mindestfilmbildungstemperatur nach DIN 53787 nicht über 60°C, vorzugsweise nicht über 40°C hat.
15 Diese Bedingung ist im allgemeinen erfüllt, wenn die dynamische Einfriertemperatur ($T_{\lambda\max}$ -Wert nach DIN 53445) nicht über 80°C, vorzugsweise nicht über 60°C liegt.

- Die Emulsionspolymerisate können aus den gleichen Vinylmonomeren aufgebaut sein wie die carboxylgruppenhaltigen Polymeren, jedoch liegt der Anteil an carboxylgruppenhaltigen Comonomeren wesentlich niedriger oder fehlt völlig. Auch hydrophile Comomere sind nur in so begrenzter Menge
20 einpolymerisiert, daß das Polymere im physiologischen pH-Bereich des Magen-Darm-Traktes von 1 bis 8 nicht wasserlöslich ist. Wasserlöslichkeit erst oberhalb pH 8 würde die Brauchbarkeit des Polymeren nicht ausschließen.
25

- Die Filmbildungsfähigkeit setzt einen ausreichenden Anteil
30 von "weichen" Comonomeren am Aufbau des Polymerisats voraus.

Hierzu gehören in erster Linie die Alkylester der Acrylsäure. Sie bilden in der Regel einen Anteil im Bereich von 40 bis 80 Gew.-% des Polymerisats, jedoch soll ihr Anteil nicht so hoch sein, daß die dynamische Einfriertemperatur
5 unter 0°C liegt, weil andernfalls daraus hergestellte Überzüge zu weich oder sogar klebrig würden. Handelsübliche Arzneimittelüberzugsdispersionen für die Herstellung unlöslicher Überzüge auf Diffusionstabletten erfüllen diese Forderungen und sind für die Zwecke der Erfindung besonders
10 geeignet.

Das Überzugsmittel

wird zweckmäßig durch Mischen der Latizes vom Typ A und B hergestellt, wobei das Mischungsverhältnis der Gewichts-
15 anteile der beiden Polymertypen zwischen 60 : 40 und 5 : 95, vorzugsweise zwischen 50 : 50 und 30 : 70 liegt. Es versteht sich von selbst, daß die zu mischenden Dispersionen miteinander verträglich sein müssen. Beispielsweise dürfen sie keine entgegengesetzt geladenen Emulgiermittel ent-
20 halten, wenn es dadurch zur Koagulation käme.

Das Mischungsverhältnis beeinflußt die Mindestfilmbildungstemperatur des Überzugsmittels. Sie liegt zwischen den Mindestfilmbildungstemperaturen der Ausgangslatizes der
25 Polymeren A und B. Wenn sie unerwünscht hoch liegt, kann sie durch einen Zusatz von Filmbildungshilfsmitteln, die entweder als Weichmacher im Film verbleiben oder als flüchtiges Lösungsmittel bei der Trocknung entweichen, erniedrigt werden. Beispiele solcher Filmbildungshilfsmittel sind
30 Äthylen- oder Propylenglykol, Glycerin, Citronensäureester und Polyäthylenglykole.

Mit zunehmendem Anteil des Polymeren A im Verhältnis zum Polymeren B steigt oberhalb des pH-Wertes, bei dem überhaupt eine Wirkstoffdurchlässigkeit auftritt, die Freisetzungsgeschwindigkeit für den in der überzogenen Arzneiform eingeschlossenen Wirkstoff. Während bei niedrigen Gehalten des Polymeren A die Überzugsmembran zwar durchlässig wird, aber erhalten bleibt, zerfällt sie bei höheren Gehalten an Polymeren A bald nach Erreichen des pH-Wertes, bei dem sie durchlässig wird, vor allem wenn der überzogene Kern durch Quellung eine Sprengwirkung entfaltet.

Die Polymeren A und B bilden in der Regel einen Anteil von 10 bis 40 Gew.-% des wäßrigen Überzugsmittels. Der Rest entfällt auf Wasser, darin gelöste Emulgiermittel und eventuelle Zusätze.

Neben den Polymeren A und B kann das Überzugsmittel übliche gelöste oder suspendierte Hilfsmittel und Zusätze enthalten. Außer den schon erwähnten Filmbildungshilfsmitteln kommen als Zusätze z.B. Konservierungsmittel, Verdickungsmittel, Glanzmittel, Farbstoffe und Pigmente in Betracht.

Die Viskosität des flüssigen Überzugsmittels liegt zweckmäßigerweise im Bereich von 10 bis 100 cP. Sein pH-Wert liegt unter 6, in der Regel zwischen 2 und 5.

Die überzogene Arzneiform

Erfindungsgemäß können alle Arzneiformen überzogen werden, die magensaftresistent sein müssen und den eingeschlossenen Wirkstoff im Darmtrakt bei einem vorbestimmten pH-Wert

verhältnismäßig schnell freisetzen sollen. Im Regelfall werden wenigstens 80 % des Wirkstoffes innerhalb 60 min freigesetzt.

- 5 Es können Tabletten, Drageekerne, Pillen, Granulate, Kristalle, Pulver gegebenenfalls sogar Gelatine kapseln überzogen werden. Man kann auch Granulate oder Pellets unter Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel nach einem üblichen Granulativverfahren herstellen. Die Granulate können ihrerseits
10 überzogen oder zu Tabletten verpreßt werden.

- Die Überzugsverfahren entsprechen denjenigen, die bei herkömmlichen Arzneimittelüberzugsmitteldispersionen angewendet werden können. Bevorzugt sind Kesseldragierverfahren, bei denen das Überzugsmittel portionsweise oder
15 kontinuierlich auf die rotierenden Arzneiformen aufgegossen oder aufgesprüht wird. Dabei wird in der Regel Warmluft zum Trocknen aufgeblasen. Vorteilhaft ist weiterhin das Wirbelschichtverfahren, das vorzugsweise bei einer Lufttemperatur
20 von 40 bis 60°C durchgeführt wird.

- Die pH-abhängige Freigabecharakteristik tritt bei Schichtdicken von 10 bis 30 µm besonders deutlich in Erscheinung. Bei der Beschichtung von Granulaten, Partikeln und Kristallen
25 entspricht dies einem Lackauftrag von 10 bis 20 Gew.-%, bei Tabletten, Dragees oder Kapseln einem Lackauftrag von 3 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht des überzogenen Kerns. Unterhalb dieses Bereiches ist mit einer zunehmend zeitabhängigen statt pH-abhängigen Freigabe, oberhalb dieses
30 Bereichs mit zunehmend verzögerter Freigabe beim pH-Wert des Auflösungsbereichs zu rechnen.

Beispiel 1

- 141 g einer 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus gleichen Teilen Methacrylsäure und Äthylacrylat (42 g Trockensubstanz) wurden mit 328 g einer ebenfalls 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (98 g Trockensubstanz) vermischt und anschließend noch eine Suspension von 70 g Talkum in 514 g Wasser zugefügt. Die Mischung hat pH 5,7.
- 3 kg Chininsulfat-Tabletten (Einzelgewicht 206,5 mg, Durchmesser 8 mm, Höhe 3,7 mm) wurden in einem Dragierkessel von 35 cm Durchmesser bei 40 UpM durch Einblasen von Warmluft von 65 - 70°C auf etwa 32°C vorgewärmt und anschließend kontinuierlich unter weiterem Einblasen von Trockenluft mit der wäßrigen Polymeremulsion besprüht. Es wurde hierzu eine Luftdrucksprühpistole mit einem Düsendurchmesser von 1,0 mm und einem Sprühdruk von 0,8 bar verwendet. Die Polymeremulsion wurde der Sprühpistole über eine Schlauchpumpe zugeführt und damit die Sprühgeschwindigkeit auf ca. 9 g pro min eingestellt. Die Gesamtsprühzeit betrug 2 Std. Anschließend wurden die überzogenen Tabletten noch 2 Std. bei 40°C im Umlufttrockenschrank nachgetrocknet.
- Bei der Prüfung im USP-Zerfallstester waren die Tabletten zunächst 60 min magensaftresistent, auch nach weiteren 30 min in einer Pufferlösung von 5,5 trat weder Zerfall noch Wirkstoffabgabe ein. In Pufferlösung pH 6,0 erfolgte dann schnelle Wirkstoffabgabe (siehe Kurve IV) und alle Tabletten zerfielen innerhalb von 12 - 16 min.

Beispiel 2

- 141 g einer 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus gleichen Teilen Methacrylsäure und Methylmethacrylat (42 g Trockensubstanz) wurden mit 328 g einer ebenfalls 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (98 g Trockensubstanz) vermischt und anschließend noch eine Suspension von 70 g Talkum in 514 g Wasser zugefügt. Der pH-Wert betrug 6,0.
- 3 kg Chininsulfat-Tabletten wurden wie in Beispiel 1 überzogen.

- Bei der Prüfung der überzogenen Tabletten im USP-Zerfallstester waren diese Tabletten ebenfalls 60 min magensaftresistent, auch nach weiteren 30 min in einer Prüflösung von pH 5,5 und auch weiteren 30 min in einer Prüflösung pH 6,0 traten noch kein Zerfall und keine Wirkstoffabgabe ein. Erst als anschließend eine Pufferlösung von pH 6,5 eingebracht wurde, zerfielen die Tabletten innerhalb von 2 - 11 min unter schneller Wirkstoffabgabe (siehe Kurve V)

Beispiel 3

- 141 g einer 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat im Verhältnis 1 : 2 (42 g Trockensubstanz) wurden mit 328 g einer ebenfalls 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (98 g Trockensubstanz) vermischt und anschließend noch eine Suspension

von 70 g Talkum in 514 g Wasser zugefügt. Der pH-Wert lag bei 6,6.

3 kg Chininsulfat-Tabletten wurden wie in Beispiel 1 überzogen.

- 5 Die überzogenen Tabletten waren im USP-Zerfallstester 60 min magensaftresistent und zeigten auch bei den pH-Werten 5,5, 6,0, 6,5 und 7,0 weder Zerfall noch nennenswerte Wirkstoffabgabe, wenn sie jeweils 30 min in diesen Prüflösungen bewegt wurden. Erst bei pH 7,5 zerfielen die Tabletten
10 innerhalb von 11 - 16 min unter schneller Wirkstoffabgabe (Kurve VII).

Beispiel 4

- 15 Es wurden 1000 g eines 30 %igen Emulsionspolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 vorgelegt (300 g Trockensubstanz) und mit einer Lösung von 10 g Polyoxyäthylensorbitanmonooleat (Tween 80®) in 20 g Wasser vermischt. Dazu wurden 1000 g eines 30 %igen
20 Emulsionspolymerisates aus gleichen Teilen Methacrylsäure und Äthylacrylat gegeben (300 g Trockensubstanz) und anschließend noch eine Aufschlammung von 151 g Talkum in 582 g Wasser zugesetzt, wobei noch 1 g einer Silikonantischäumemulsion beigemischt werden. Die Mischung hatte pH 5,6.
25
1 kg Theophyllin-Granulat einer Korngröße von 0,3 - 0,8 mm wurde in einem Wirbelschichtgerät (Uniglatt®) durch Einblasen von Warmluft aufgewirbelt, auf etwa 40°C vorgewärmt und unter Aufrechterhaltung eines Warmluftstromes von 40°C
30 mit Hilfe einer in das Wirbelbett hineinragenden Düse besprüht. Düsenöffnung 1,2 mm, Sprühdruck 1,8 bar. Die

Sprühgeschwindigkeit, die über eine Schlauchpumpe reguliert wurde, betrug 11 g/min, die Gesamtsprühzeit 131 min.

Der Gesamtlackauftrag entspricht einer Gewichtszunahme des Granulats von 20 %. Es wurden Proben auch nach 10 und 15 %

- 5 Lackauftrag entnommen. Schon nach 10 % Lackauftrag ist eine deutliche Verzögerung der Wirkstoffauflösung im Magensaft zu beobachten.

Das mit 15 % Lackgemisch überzogene Granulat ist im

- 10 USP-Paddle-Gerät 120 min magensaftresistent, d.h. die Wirkstoffabgabe liegt unter 5 %; anschließend tritt schon bei pH 5,5 schnelle Wirkstoffabgabe ein.

Das mit 20 % Lackgemisch überzogene Granulat ist ebenfalls

- 15 magensaftresistent, zeigt dann bei pH 5,5 zunächst nur eine langsame Wirkstoffabgabe, die bei pH 6,5 stark ansteigt.

Beispiel 5

- 20 1000 g eines 30 %igen Emulsionspolymerisates aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (300 g Trockensubstanz) wurden nach Zugabe von 10 g Polyoxyäthylensorbitanmonocoleat in 20 g Wasser mit 100 g eines 30 %igen Emulsionspolymerisats aus gleichen Teilen Methacrylsäure und
- 25 Äthylacrylat (30 g Trockensubstanz) vermischt und aus 685 g dieser Mischung eine Sprührezeptur mit einer Aufschlammung von 150 g Talkum in 600 g Wasser angesetzt. Beim Zusammenrühren der Bestandteile wurde zur Unterdrückung von Schaumbildung noch 1 g Silikonantischäumulsion zugesetzt. Die
- 30 Suspension hatte pH 6,8.

- 17 -

Diese Sprührezeptur wurde wie in Beispiel 4 beschrieben auf 1 kg Theophyllin-Granulat aufgesprüht. Die Freigabekurven nach 5 - 15 % Lackauftrag zeigen ab 7,5 % Lackauftrag eine annähernd lineare Wirkstoffabgabe.

5

10

15

20

25

30

ArzneimittelüberzugPatentansprüche

- 5 1. Wäßrige Dispersion eines Überzugsmittels für Arznei-
 formen, enthaltend dispergierte Latexteilchen
- A) eines zwischen pH 5 und 8 wasserlöslichen, carboxyl-
 gruppenhaltigen Polymeren, und
- 10 B) eines nicht wasserlöslichen, filmbildenden Polymeren,
- dadurch gekennzeichnet,
- 15 daß das Gewichtsverhältnis der Gesamtmenge der Latex-
 teilchen A und B zwischen 60 : 40 und 5 : 95 liegt.
2. Wäßrige Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-
 net, daß die Polymeren A und B Emulsionspolymerisate von
- 20 Vinylmonomeren sind.
3. Wäßrige Dispersion nach Anspruch 2, dadurch gekennzeich-
 net, daß das carboxylgruppenhaltige Polymere 10 bis 70
- 25 Gew.-% Einheiten der Acryl- und/oder Methacrylsäure
 enthält.
4. Wäßrige Dispersion nach den Ansprüchen 2 und 3, dadurch
 gekennzeichnet, daß die Polymeren A und B einpolymerisierte
- 30 Einheiten von Alkylestern der Acryl- und/oder Methacryl-
 säure enthalten.
5. Wäßrige Dispersion nach den Ansprüchen 1 bis 4,

gekennzeichnet durch eine dynamische Einfriertemperatur des filmbildenden Polymeren zwischen 10 und 60°C.

- 5 6. Wäßrige Dispersion nach den Ansprüchen 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an den Polymeren A und B von 10 bis 40 Gew.-%
7. Verwendung einer wäßrigen Dispersion nach den Ansprüchen 1 bis 6, zum Überziehen von Arzneiformen.
- 10 8. Verfahren zur Herstellung magensaftresistent überzogener Arzneiformen durch Überziehen mit einer wäßrigen Arzneimittelüberzugsdispersion und Trocknen, dadurch gekennzeichnet, daß eine wäßrige Dispersion gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 aufgebracht wird.
- 15 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der überzogenen Arzneiformen mit Luft einer Temperatur unter 60°C durchgeführt wird.
- 20 10. Magensaftresistente Arzneiform, enthaltend einen Überzug, der als Überzugs- oder Bindemittel die Polymeren A und B gemäß Anspruch 1 im Gewichtsverhältnis zwischen 60 : 40 und 5 : 95 enthält.
- 25 11. Arzneiform nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch einen Überzug einer Dicke von 10 bis 30 µm oder einem Überzugsgewicht von 10 bis 20 Gew.-% bei kleineren Partikeln, bzw. von 3 bis 5 Gew.-% bei Tabletten,
- 30 Dragees oder Kapseln, bezogen auf das Gewicht des überzogenen Kerns.

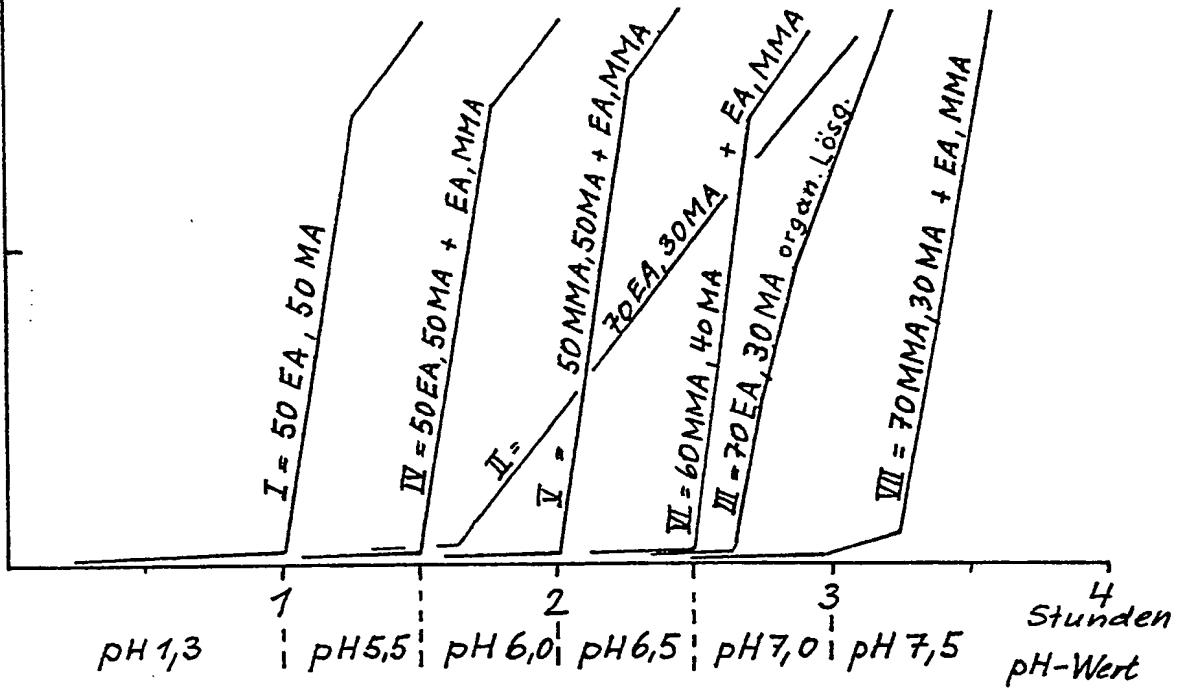
0152038

111

% Wirkstoff-Freigabe

100

50



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.